

EFFECTO DE BAJAS DOSIS DE ASPIRINA SOBRE LA FUNCION PLAQUETARIA EN PACIENTES CON RIESGO DE INFARTO DEL MIOCARDIO

Diez-Ewald M*, Arocha F.** y Vizcaino G.*

* Instituto de Investigaciones Clínicas. Sección de Investigaciones Hematológicas. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Apartado 1151. Maracaibo. Venezuela.

** Hospital Universitario. Servicio de Cardiología, Maracaibo. Venezuela.

RESUMEN

Se estudió la función plaquetaria de pacientes con riesgo de infarto del miocardio, antes y después de la administración de bajas dosis de aspirina. Treinta y un pacientes con enfermedad coronaria (EC) se compararon con 24 controles sanos de edades compatibles, antes y después de una dosis de ASA de 3,5 mg/Kg de peso corporal (150-300 mg). Los valores basales indicaron hiperactividad plaquetaria en los pacientes, demostrada por más altos niveles de Malondialdehído (MDA) y Beta-tromboglobulina, aunque la agregación plaquetaria fue similar entre los grupos. Dos horas después de ASA, todos los parámetros disminuyeron significativamente, con excepción del AMP cíclico. La agregación plaquetaria se recuperó a los 4 y 5 días en todos los sujetos, pero el grupo de mujeres con EC se recuperó a los dos días. Dosis de 100 mg de ASA, disminuyeron significativamente la agregación plaquetaria en 6 pacientes con EC y en 4 controles, pero con normalización antes de 48

horas. La producción de MDA, Tromboxano A₂ (TxB₂) y prostaciclina (6-ceto-PGF₁ α), realizada en ciertos pacientes, también disminuyó con recuperación del 50% a las 48 horas. Cincuenta miligramos de ASA, no tuvieron efecto en la agregación plaquetaria de 2 pacientes y 2 controles, aunque disminuyeron la producción de MDA, TxB₂ y 6-ceto-PGF₁ α por 24 horas. Se concluye que la dosis de ASA de 3,5 mg/Kg de peso, es preferible, ya que es capaz de inhibir la agregación plaquetaria de manera sostenida, sin que ello vaya acompañado de modificación de AIMP cíclico. Esta dosis se debe repetir cada 4 días en los varones y a intervalos más frecuentes en las mujeres, aconsejándose en estas últimas que se acompañe con otro agente antiplaquetario que no actúe a nivel de ciclo-oxigenasa ya que se encontró un menor efecto antiagregante en las mujeres que en los hombres.

INTRODUCCION

El papel de las plaquetas en los cambios que se producen en la pared vascular de los pacientes con enfermedad coronaria es y ha sido objeto de intensa investigación. Los estudios experimentales en los animales sugieren que las plaquetas juegan un papel importante en el desarrollo de las aterogénesis y sus complicaciones (15, 16, 20, 22), tomando parte, no solo el daño irreversible del miocardio, sino también en los episodios de isquemia, al liberar durante su activación, una potente sustancia vasoconstrictora, el tromboxano A₂ (TxA₂) (4, 14); además ha sido demostrada hiperactividad plaquetaria en pacientes con enfermedad coronaria (7, 8, 18, 21), lo que ha llevado a la utilización de drogas con efecto antiplaquetario, para modificar la historia natural de la enfermedad o para prevenir las complicaciones más frecuentes como son el infarto del miocardio y los accidentes tromboembólicos cerebrales. Con esta finalidad se han llevado a cabo varios estudios colaborativos con diversas drogas y los más extensos han sido aquellos que utilizaron aspirina sola (ASA) o en combinación con otros fármacos, como el dipiridamol y la sulfpirazona (2, 5, 6, 19).

Los estudios, utilizando ASA como único antiplaquetario, se realizaron en pacientes de ambos sexos que se habían recuperado de infarto; a unos les dieron placebo y a otros ASA en dosis diarias que variaron entre 300 y 1000 mg. Algunos resultados sugirieron un efecto beneficioso en la disminución de la mortalidad, cuando se comenzaba la aspirina poco después del infarto (5), pero otros resultados no fueron tan concluyentes (1, 6, 19). Una posible explicación para ello, pudiera ser, que la aspirina

a las dosis utilizadas, no solo inhibe la síntesis de TxA₂ al bloquear la ciclo-oxigenasa plaquetaria, sino que al mismo tiempo disminuye una potente sustancia antiagregante y vasodilatadora, la prostaciclina (PGI₂), por inhibición de la ciclo-oxigenasa que se produce en la pared del vaso. Tomando ésto en cuenta, las investigaciones se han dirigido a encontrar una dosis capaz de disminuir la producción TxA₂ sin que incida significativamente en la síntesis de PGI₂. El propósito del presente trabajo es el de ensayar bajas dosis de aspirina en pacientes con riesgo de infarto del miocardio y en controles, conocer el efecto sobre la agregación plaquetaria y la duración de este efecto, así como la relación con otros parámetros que miden funcionalismo plaquetario, tales como producción de AMP cíclico, TxA₂, malondialdehído (MDA), Beta-tromboglobulina (BTG) y PGI₂.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 31 pacientes con diagnóstico de enfermedad coronaria comprobada por cinecoronariografía, 6 correspondieron al sexo femenino y 25 al masculino, todos con edades comprendidas entre 36 y 78 años. Paralelamente se estudiaron 24 individuos sanos, 8 mujeres y 16 hombres de edades comprendidas entre 34 y 47 años.

A los individuos integrantes del estudio se les informó sobre el objeto de la investigación e instruyó de abstenerse de toda medicación durante los 10 días previos al comienzo de las pruebas a realizarse, manteniendo vigilancia constante en los pacientes, para reiniciar la medicación específica, en caso de considerarlo necesario, y retirarlos del estudio.

A cada sujeto se le extrajo sangre en ayunas, utilizando técnica de doble jeringa plástica e inmediatamente se le administró una sola dosis de 3,5 mg de ASA/Kg de peso corporal, para repetir la extracción de sangre a las 2 ó 24 horas y después cada 24, 48, 72, 96, 120 horas, hasta que la agregación plaquetaria se hubiese normalizado. Previo a la administración de ASA, se realizó un estudio rutinario de coagulación consistente en tiempo de Protrombina, tiempo parcial de Tromboplastina, Fibrinógeno y tiempo de Trombina.

La agregación plaquetaria se estudió en plasma rico en plaquetas (PRP) obtenido de 9 volúmenes de sangre total anticoagulada con un volumen de citrato de sodio al 3,8%, mediante centrifugación por 10 minutos a 150 g y temperatura ambiente. La agregación máxima se midió como el porcentaje máximo de transmisión de luz, observado en un agregómetro (Chrono-Log-CA) cuando a 0,45 ml de PRP (200.000 a 300.000 plaquetas/

μ l) y con agitación constante a 1200 rpm, se la añadían diversos inductores de la agregación plaquetaria. Como inductores se utilizaron epinefrina y ADP, ambos a concentración final de 3×10^{-6} M y colágeno a concentración final de 6 μ g/ml. La existencia de "agregación espontánea" se investigó mediante incubación del PRP durante 15 minutos en el agregómetro en las mismas condiciones señaladas, pero sin añadir inductores.

La velocidad de agregación se calculó como la pendiente de la tangente de la primera curva de agregación y se expresa en % de trasmisión de luz en un minuto.

Las determinaciones de AMP cíclico plaquetario y liberación de BTG en plasma se realizaron mediante radioinmunoanálisis, de acuerdo a las especificaciones del fabricante (New England Nuclear y Amersham International, respectivamente).

La producción de MDA se midió en PRP obtenido a partir de sangre anticoagulada con un volumen de citrato de sodio al 3,2% para 9 volúmenes de sangre total, siguiendo el método de Stuart y col (17) y utilizando araquidonato de sodio 0,2 mM como inductor, el estudio seriado de este parámetro también se utilizó para medir el recambio plaquetario (T 1/2), el cual se calculó como el tiempo necesario para que las plaquetas alcanzaran al 50% de los niveles de MDA obtenidos antes de la administración de ASA.

Una vez completado el estudio, al paciente se le instruyó para que continuara la misma dosis de aspirina, la cual de acuerdo con el peso osciló entre 150 y 350 mg/día, pero dejando entre una y otra dosis intervalos semejantes al tiempo que tardaba en recuperarse la agregación plaquetaria después de la administración inicial de ASA. En 12 pacientes se realizaron estudios controles de la agregación plaquetaria cada 3 meses, por un total de 9 meses; este estudio se llevaba a cabo el día que correspondía la nueva dosis de ASA, pero antes de tomar ésta, y después de haber suspendido el tratamiento específico durante 4 días.

El mismo estudio se realizó en 8 nuevos pacientes con enfermedad coronaria y 6 controles, pero utilizando dosis menores de ASA. A 6 pacientes y 4 controles se les administraron 100 mg de aspirina y 50 mg a los sujetos restantes. En estos casos, en lugar de AMP cíclico, se determinaron en el suero los metabolitos estables de TxA_2 , el tromboxano B_2 (TxB_2) y de la prostaciclina, la 6-ceto-PGF $_1$ α , utilizando métodos de radioinmunoanálisis (New England Nuclear).

El análisis estadístico se realizó mediante el cálculo de t de Student.

RESULTADOS

Los resultados de coagulación estuvieron todos dentro de límites normales. La Tabla I muestra los valores promedio de la agregación plaquetaria máxima y la velocidad inicial de reacción, antes de la administración de ASA. Como puede observarse, no hubo diferencia significativa entre los pacientes y los controles, sin registrarse en ninguno agregación espontánea. Dos horas después de haber ingerido 3,5 mg/Kg de peso de ASA, se produjo en ambos grupos una disminución significativa de la agregación plaquetaria, con todos los inductores (Fig. 1) y una desaparición de la segunda fase de la reacción después de epinefrina y ADP. La agregación se fué recuperando progresivamente para alcanzar los niveles iniciales a los $4,4 \pm 1,4$ días en los pacientes y a los $5,2 \pm 1,1$ días en los controles. Cuando los pacientes coronarios se separaron de acuerdo al sexo, se hizo evidente que la agregación plaquetaria era significativamente mayor en las mujeres ($P < 0,02$ después de inducir con epinefrina y colágeno y $P < 0,05$ después de inducir con ADP). La recuperación de la agregación después de ASA también fué más rápida en las mujeres, ya que a las 48 horas la agregación era normal (Fig. 2).

TABLA I

AGREGACION PLAQUETARIA EN PACIENTES CON RIESGO DE INFARTO DEL MIOCARDIO (ENFERMEDAD CORONARIA) Y CONTROLES SANOS

	Epinefrina $3 \times 10^{-6} M^*$		ADP $3 \times 10^{-6} M^*$		Colágeno $6 \mu g/ml^*$
	Agregación Máxima % $\bar{X} \pm DS$	Velocidad Inicial % $\bar{X} \pm DS$	Agregación Máxima % $\bar{X} \pm DS$	Velocidad Inicial % $\bar{X} \pm DS$	Agregación Máxima % $\bar{X} \pm DS$
Enfermos Coronarios (31)**	$86,2 \pm 12$	48 ± 19	83 ± 12	94 ± 10	87 ± 12
Controles (24)**	$87,0 \pm 9$	45 ± 16	77 ± 8	95 ± 9	85 ± 16

* Concentración final

** Número de casos

Los resultados de las determinaciones de AMP cíclico, producción de MDA y liberación de BTG, se presentan en la Tabla II. Los valores basales de AMP cíclico fueron similares en pacientes y controles ($8,6 \pm 4,4$ y $7,2 \pm 2,0$ pM/mg de proteína, respectivamente), sin que hubiese modificación 2 horas después de ASA. La determinación se repitió a las 24 horas en 6 pacientes y 3 controles y tampoco se registró cambio significativo con respecto a los valores iniciales. La producción de MDA fué mayor en los pacientes que en los controles ($8,4 \pm 2,9$ y $6,4 \pm 1,7$ nM/ 10^9 plaquetas) ($P < 0,02$), siendo el efecto inhibitorio de ASA similar en los dos grupos,

así como el recambio plaquetario. También se observó una diferencia significativa en las concentraciones de BTG en el plasma, encontrándose 51 ng/ml en los enfermos coronarios y 30 ng/ml en los controles, con una significación de $p < 0,001$; estos valores descendieron a las dos horas después de la administración de ASA a 35 ng/ml en los pacientes ($p < 0,02$) y a 22 ng/ml en los controles ($p < 0,05$), manteniéndose sin cambios significativos a las 24 horas. En contraste con la agregación, en estos parámetros no se encontraron diferencias con respecto al sexo de los pacientes.

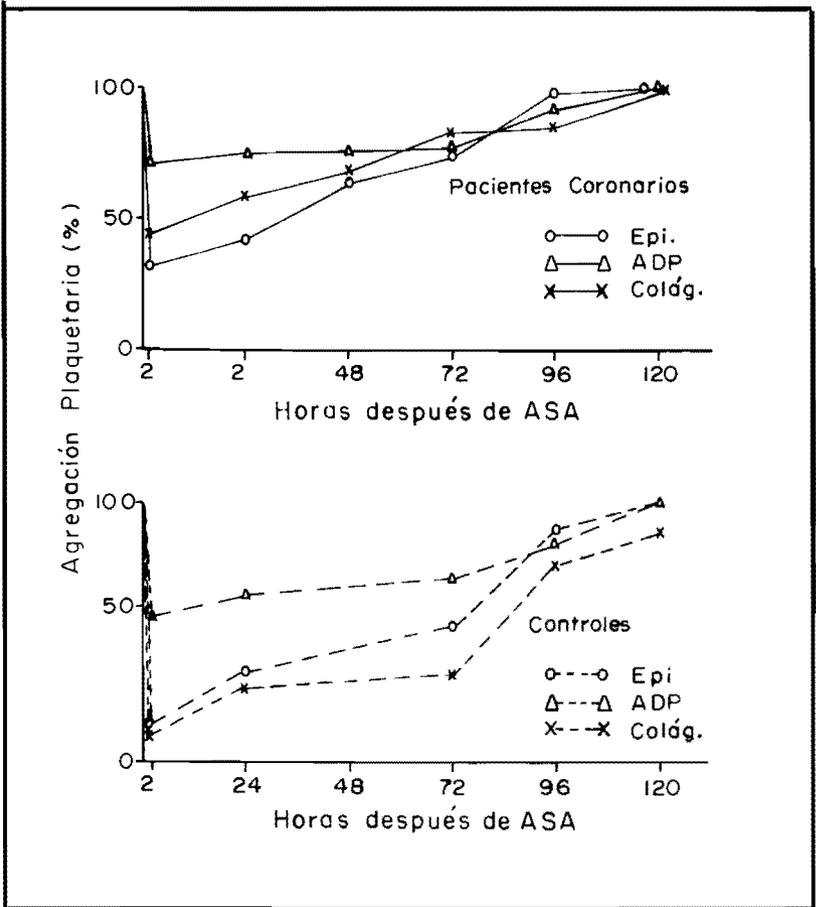


Fig. 1.— Recuperación de la agregación plaquetaria en pacientes coronarios y controles, después de 3,5 mg/Kg de ASA.

La evolución de los 12 pacientes que se controlaron durante 9 meses, transcurrió sin incidencias, manteniéndose la agregación en los límites bajos de la normalidad.

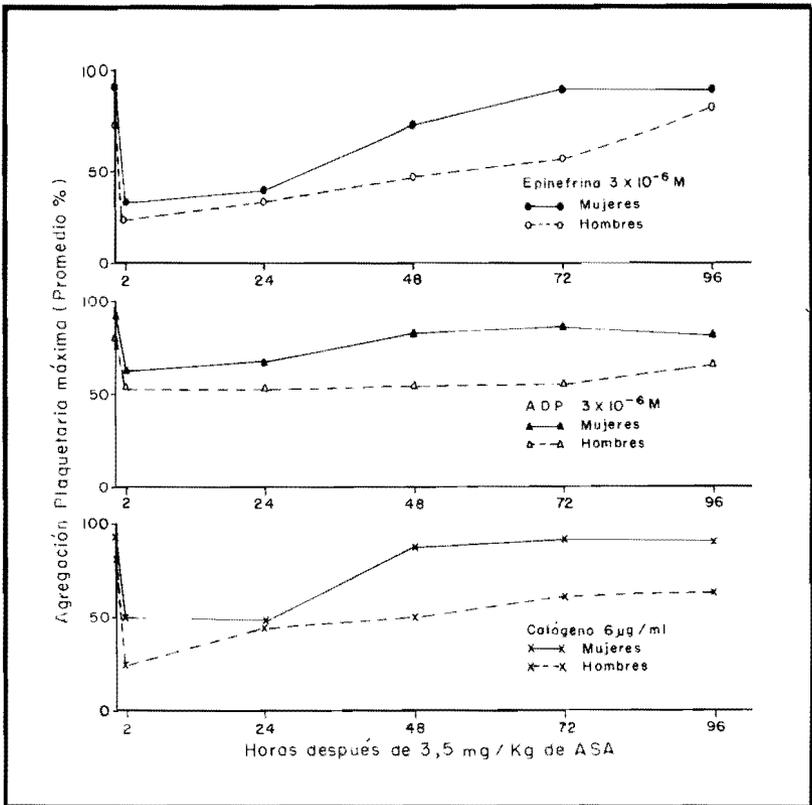


Fig. 2.— Agregación plaquetaria antes y después de ASA, en hombres y mujeres con enfermedad coronaria.

TABLA II

PRUEBAS DE FUNCIONALISMO PLAQUETARIO ANTES Y 2 HORAS DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE 3,5 mg DE ASA/Kg DE PESO

	AMP Cíclico Plaquetario pM/mg proteína $\bar{X} \pm \text{DE}$		Producción de MDA nM/ 10^9 plaquetas $\bar{X} \pm \text{DE}$		Recambio Plaquetario (T 1/2) días $\bar{X} \pm \text{DE}$		Liberación de BTG ng/ml plasma $\bar{X} \pm \text{DE}$	
	Basal	ASA	Basal	ASA	Basal	ASA	Basal	ASA
Enfermos Coronarios (31)	8,6 \pm 4,4	8,3 \pm 4,2	8,4 \pm 2,9	1,4 \pm 0,5	4,2 \pm 0,9	51 \pm 22	35 \pm 13	
Controles (24)	7,2 \pm 2	6,7 \pm 2,8	6,4 \pm 1,7	1,7 \pm 0,6	4,9 \pm 1,0	30 \pm 10	22 \pm 13	
P	NS	NS	<0,02	NS	NS	<0,001	<0,001	

En la figura 3 puede observarse el efecto de 100 mg de ASA en 6 pacientes y 4 controles. La agregación plaquetaria disminuyó en forma significativa a las 24 horas para llegar cerca de los valores iniciales a las 48 horas. La producción de MDA sufrió un descenso drástico y a las 48 horas los valores aún se encontraban por debajo del 50% del valor inicial. El efecto sobre el tromboxano también fué marcado, ya que Tx B₂ estaba entre el 15 y 30% del valor inicial a las 24 horas (Valor inicial: 145 ± 12,04 pg/ml en los pacientes), para alcanzar el 50% a las 48 horas en los pacientes coronarios y el 38% del valor inicial en los controles (382 ± 191 pg/ml). La producción de PG I₂, representada por los valores de su metabolito estable 6-ceto-PGF₁ α fue del 65% del valor inicial (35,6 ± 26,10 pg/ml) en los pacientes coronarios y del 46% (valor inicial: 108,4 ± 61 pg/ml) en los controles, recobrando prácticamente los niveles iniciales a las 48 horas en los pacientes coronarios, mientras que en los controles la recuperación era más lenta.

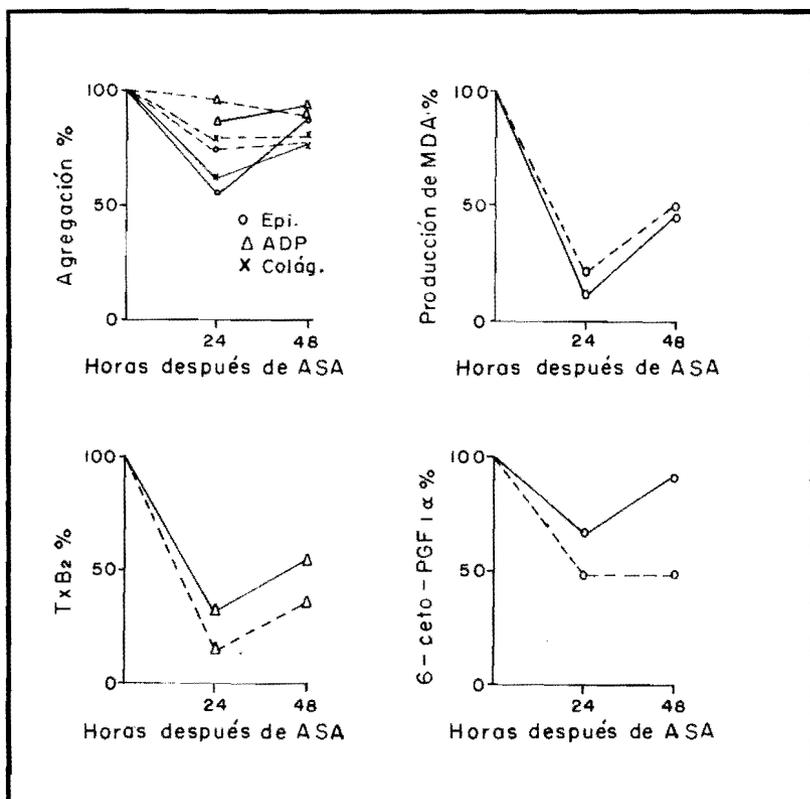


Fig. 3.— Efecto de 100 mg de ASA en la función plaquetaria de pacientes coronarios (—) y controles (---). Se tomó como 100% el valor respectivo antes de la dosis de ASA.

En 2 pacientes y 2 controles se estudió el efecto que pudieran tener 50 mg de ASA, la agregación plaquetaria prácticamente no sufrió modificaciones, el efecto sobre TxB₂ fué poco marcado y 6-ceto-PGF₁ no presentó diferencias notables con respecto a lo observado con 100 mg de ASA; similarmente la producción de MDA, aunque disminuyó en forma significativa a las 24 horas, a las 48 horas había alcanzado más del 60% del valor inicial.

DISCUSION

Los estudios basales de los parámetros de funcionalismo plaquetario realizados en pacientes coronarios y controles, demuestran, que si bien la agregación plaquetaria es similar en ambos grupos, existe una hiperactividad en las plaquetas de los pacientes coronarios, demostrada por una mayor producción de MDA, el cual es uno de los productos finales del metabolismo del ácido araquidónico, y por una mayor liberación de BTG, proteína específica de las plaquetas contenida en los gránulos α , que se vierte en el plasma durante la activación plaquetaria (11). Por otro lado, cuando se separaron los pacientes de acuerdo al sexo, se observó una agregación plaquetaria significativamente más alta en las mujeres, sin embargo, éste hallazgo puede tener relación con los reportes de ensayos clínicos en pacientes coronarios donde encuentran que ASA fué beneficiosa en los hombres, pero no en las mujeres (2, 10).

La administración de 3,5 mg de ASA/Kg de peso corporal produjo, con la excepción del AMP cíclico, una disminución significativa de todos los parámetros estudiados, e hizo más evidente la diferencia de agregación entre hombres y mujeres, observándose que en estas últimas la inhibición de la agregación a las 2 horas no era tan acentuada, y mientras en los hombres la agregación tardaba en normalizarse entre 4 y 5 días, en las mujeres se normalizaba a las 48 horas. Este resultado pudiese hacer pensar que quizás la absorción de ASA fuese menor en las mujeres, pero los estudios de Kelton y col (12) demostraron que por el contrario, los niveles plasmáticos una hora después de una misma dosis de aspirina, eran más altos en las mujeres que en los hombres y semejantes a las 2 horas; mientras que el efecto sobre ciclo-oxigenasa era similar en los dos grupos. Por otra parte Kelton y col (13) también encuentran una mayor generación de TxB₂ en los hombres que en las mujeres lo que explica una mayor tendencia trombótica en el sexo masculino.

Los presentes hallazgos apoyan los resultados de Kelton, ya que no encontramos diferencias de acuerdo al sexo en los valores de AMP cíclico, MDA y BTG antes o después de ASA y sugieren que en las mujeres exista

hiperactividad de otra vía alterna al araquidonato y por lo tanto, no sensible a la aspirina. Sin embargo, no creemos que lo anterior invalide por completo el uso de ASA en mujeres; siempre que los intervalos de administración de la droga estén marcados por el tiempo que tardan las plaquetas en recuperarse de la dosis anterior.

La dosis única de 100 mg de ASA, aunque tuvo efecto disminuyendo la agregación y producción de TxB_2 y MDA por las plaquetas, y en menor grado la formación de prostaciclina (6-ceto-PGF $_1$ α) por la pared vascular, este efecto fué de corta duración. La dosis de 50 mg no produjo cambios en la agregación plaquetaria y la inhibición de TxB_2 y MDA fué poco marcada, o sea, que esta dosis es insuficiente para que la inhibición de ciclo-oxigenasa sea de tal magnitud que altere la agregación plaquetaria. Estos resultados concuerdan con los reportados por Davi y colaboradores (3) quienes mencionan que el efecto de 100 mg de ASA es mayor sobre el TxB_2 que sobre la 6-ceto-PGF $_1$ α y que dosis mas bajas son inconsistentes.

En conclusión, la dosis de 3,5 mg de ASA/Kg de peso corporal es capaz de disminuir significativamente la agregación plaquetaria, sin que ésta vaya acompañada de disminución de AMP cíclico, probablemente debido a que la caída de los niveles de PGI $_2$ es compensada por una disminución aún mayor de TxA_2 . Cien mg de ASA disminuyen la agregación plaquetaria por un período menor de 48 horas y 50 mg de ASA no tienen efecto sobre la agregación. El uso de aspirina como agente para prevenir los fenómenos isquémicos en pacientes con riesgo de infarto del miocardio, debe estar supeditado a la respuesta individual, ya que variables como sexo y peso corporal, inciden considerablemente en estas respuestas. La frecuencia de la medicación debe estar dada por el tiempo que tarda el individuo en recuperarse de la primera dosis, así como hemos observado que cuando se administran 3,5 mg/Kg de peso, la frecuencia de ingesta debe ser cada 2 días en las mujeres y cada 4 días en los hombres. Por último, dada la menor sensibilidad a la aspirina que tienen las plaquetas de las mujeres, sería aconsejable acompañar este fármaco con otro agente antiplaquetario que actúe a otro nivel, tal como el dipiridamol, capaz de inhibir la fosfodiesterasa del AMP cíclico (9).

ABSTRACT

Effect of low dose of aspirin on platelet function from patients at risk of myocardial infarction. *Diez-Ewald, M. (Instituto de Investigaciones Clínicas. Sección de Investigaciones Hematológicas. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Apartado 1151. Maracaibo, Venezuela), Arocha F. y*

Vizcaino G. Invest Clín 25(3): 125-137, 1984.— Platelet function before and after small doses of aspirin (ASA) was studied in patients at risk of myocardial infarction and in healthy volunteers of comparable ages. Thirty one patients with coronary artery disease (CAD) and 24 controls received 3,5 mg of ASA/Kg of body weight. Basal values showed platelet hyperreactivity in the CAD group, demonstrated by significantly higher levels of malondialdehyde (MDA) and Beta-thromboglobulin. Both groups had similar platelet aggregation, but female patients showed significantly higher aggregation than males. Two hours after ASA administration, a profound decrease in all parameters with the exception of c-AMP was observed. Platelet aggregation was normalized between 4 and 5 days. In women with CAD platelet aggregation reached normal values in two days. When 100 mg of ASA were administered to 6 patients with CAD and 4 controls, platelet aggregation was reduced, but reached normal level after 48 hours. There was also diminished production of MDA, thromboxane (TxB₂) and prostacyclin (6-keto-PGF_{1α}) with 50% recuperation after 48 hours. Fifty milligrams of ASA, showed no effect on platelet aggregation in 2 CAD patients and 2 controls, although MDA, TxB₂ and 6-keto-PGF_{1α} were significantly decreased for 24 hours. In conclusion 3,5 mg of ASA/Kg is a suitable dose for a sustained inhibition of platelet aggregation in coronary artery disease patients, without inhibition of cAMP. This dose should be administered at intervals of 4 or 5 days in males and at shorter intervals in females, preferably in the latter, along with another antiplatelet agent with no action on cyclo-oxygenase.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1— ASPIRIN MYOCARDIAL INFARCTION STUDY RESEARCH GROUP. A randomized, controlled trial of aspirin in persons recovered from myocardial infarction. *JAMA* 243: 661-669, 1980.
- 2— CANADIAN COOPERATIVE STUDY GROUP. A randomized trial of aspirin and sulfipyrazone in threatened stroke. *N Eng J Med* 299: 53-59, 1978.
- 3— DAVI G., CUSTRO N., NOVO S., MATTINA A., STRANO A.: The effect of two low doses of aspirin on whole blood thromboxane and prostacyclin generation in healthy subjects. *Thromb Haemostas* 50: 669-670, 1983.
- 4— DE BOER AC., TURPIE AGG., BUTT RW., JOHNSON RV., GENTON E.: Platelet release and thromboxane synthesis in symptomatic coronary artery disease. *Circulation* 61: 1165-1172, 1980.

- 5- ELWOOD PC., COCHRANE AL., BURR ML., SWEETNAM PM., WILLIAMS G., WELSBY E., HUGHES SJ., RENTON R.: A randomized controlled trial of acetyl-salicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. *Br Med J* 1: 436-440, 1976.
- 6- ELWOOD PC., SWEETNAM PM.: Aspirin and secondary mortality after myocardial infarction. *Lancet* 2: 1313-1315, 1979.
- 7- FRISHMAN WH., WEKSLER B., CHRISTODOULON JP., SMITHEN C., KILLIP T.: Reversal of abnormal platelet aggregability and change in exercise tolerance in patients with angina following oral propranolol. *Circulation* 50: 887-896, 1974.
- 8- GREEN LH., SEROPIAN E., HAUDIN RI.: Platelet activation during exercise induced myocardial ischemia. *N Eng J Med* 302: 193-197, 1980.
- 9- HARKER LA.: Mechanism of action of dipyridamol. *Thromb Res Supp* 4: 39-46, 1983.
- 10- HARRIS WH., SALZMAN EW., ATHANASOULIS CA., WATHMAN AC., DESANCTIS RW.: Aspirin prophylaxis of venous thromboembolism after total hip replacement. *N Eng J Med* 297: 1246-1248, 1977.
- 11- KAPLAN KL., OWEN J.: Plasma levels of B-thromboglobulin and platelet factor 4 as indices of platelet activation in vivo. *Blood* 57: 199-202, 1981.
- 12- KELTON JG., CARTER CJ., ROSENFELD J., MASSICOTE-NOLAN MP., HIRSH J.: Sex related differences in the efficacy of acetylsalicylic acid (ASA): The absorption of ASA and its effect on collagen-induced thromboxane B2 generation. *Thromb Res* 24: 163-168, 1981.
- 13- KELTON JG., CARTER CJ., SANTOS A., HIRSH J.: Sex related differences in platelet function: The effect of aspirin. *Blood* 59: 625-627, 1982.
- 14- LEWY RI., WIENER L., WALINSKY P., LEFER AM., SILVER MJ., SMITH BJ.: Thromboxane release during pacing induced angina pectoris. Possible vasoconstrictor influence on the coronary vasculature. *Circulation* 61: 1165-1172, 1980.
- 15- LEWIS JC., KOTTKE BA.: Endothelial damage and thrombocyte adhesion in pigeon arteriosclerosis. *Science* 196: 1007-1009, 1977.

- 16- ROSS R., GLOMSETH JA.: Pathogenesis of arteriosclerosis. *N Eng J Med* 295: 369-377, 1976.
 - 17- STUART MJ., MURPHY S., OSKI FA.: A simple non radioisotope technique for the determination of platelet life-span. *N Eng J Med* 283: 1302-1305, 1970.
 - 18- THANLOW E., ERICKSEN J., MYHRE E., STORMORKEN H., HELLEM A.: Platelet function related to the development and presenting symptoms in coronary artery disease. *Scand J Haematol* 28: 281-288, 1982.
 - 19- The coronary drug project research group. Aspirin in coronary heart disease *J Chr Dis* 29: 625-642, 1976.
 - 20- WOLF N.: Thrombosis and arteriosclerosis. *Br Med Bull* 34: 137-142, 1978.
 - 21- WU KK., HOAK JC.: Spontaneous platelet aggregation in arterial insufficiency: Mechanism and implications. *Thromb Haemostas* 35: 702-711, 1976.
 - 22- ZAHAVI J., KAKKAR WW.: Beta-thromboglobulin a specific marker of in vivo platelet release reaction. *Thromb Haemostas* 44: 23-29, 1980.
-